

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

G 01 n, 13/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 42 I, 13/03
42 I, 3/55

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1 966 830

Aktenzeichen: P 19 66 830.5

Anmeldetag: 30. Juni 1969

Offenlegungstag: 11. Juli 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur in-vitro-Untersuchung des Auflösungsverhaltens von
Arzneistoffen im Gastrointestinaltrakt

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: 1 933 118

71

Anmelder: C.H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Stricker, Herbert, Dr., 6507 Ingelheim

DT 1 966 830

ORIGINAL INSPECTED

6. 74 409 828/386

9/70

C.H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM AM RHEIN
=====

Verfahren zur in-vitro-Untersuchung des Auflöseverhaltens
=====

von Arzneistoffen im Gastrointestinaltrakt
=====

Die Löslichkeit fester Stoffe in Flüssigkeiten ist bekanntlich im Gegensatz zu derjenigen verwandter Flüssigkeiten ineinander begrenzt, kann aber in weiten Grenzen schwanken. Eine hohe Löslichkeit geht nicht unbedingt mit großer Lösungsgeschwindigkeit einher, da hier andere Parameter wie Transportmechanismen durch Diffusion oder mechanische Bewegung des Lösungsmittels (z.B. Rühren) eine Rolle spielen (Muenzel, Büchi, Schultz; Galenisches Praktikum 1959, S. 81 ff.).

Die Wirkung eines Arzneimittels hängt von seiner Verfügbarkeit am Wirkungsort ab. Diese Verfügbarkeit ist nach oraler Applikation in starkem Maße vom Auflöseverhalten des Arzneimittel-Wirkstoffes im Gastrointestinaltrakt abhängig.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur in-vitro-Untersuchung des Auflöseverhaltens von Arzneimittel-Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt. Nach diesem Verfahren können sämtliche Arzneistoffzubereitungen mit festem Wirkstoff, d.h. Tabletten, Dragees, Suspensionen, Hart- und Weichgelatine kapseln etc., getestet werden.

Von einem oral einzunehmenden Arzneistoff, der zumeist in Form von speziellen Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Granulaten, Kapseln oder Suspensionen verabreicht wird und darin in fester Form enthalten ist, wird normalerweise erwartet, daß er im Gastrointestinaltrakt möglichst schnell und vollständig in Lösung geht. Als Ausnahme sind die Depotzubereitungen zu betrachten, bei denen der Wirkstoff erst allmählich in einer definierten Zeitabhängigkeit in Lösung gehen soll.

Der Verlauf des Auflösevorganges wird im wesentlichen von folgenden Gegebenheiten im Gastrointestinaltrakt bestimmt:

- 1.) der Körpertemperatur
- 2.) den mechanischen Kräften
- 3.) den Mengen der vorhandenen Verdauungsflüssigkeiten (Magensaft, Darmsaft)
- 4.) der durchschnittlichen Verweildauer der betreffenden Substanz in den einzelnen Segmenten des Verdauungstraktes bzw. dem zeitlichen pH-Gradienten
- 5.) der Elimination des Arzneistoffes aus dem Gastrointestinaltrakt, die auf seiner Resorption beruht.

Die Körpertemperatur ist hiervon die einzige genau bekannte und normalerweise weitgehend konstante Größe. Die mechanischen Kräfte im Gastrointestinaltrakt - verursacht durch die Peristaltik - sind dagegen weder in ihrem Ausmaß noch in ihrer Zeitfunktion genau bekannt. Über die Eigenschaften der einzelnen gastrointestinalen Flüssigkeiten kann zusammenfassend folgendes angeführt werden:

Der Magen- bzw. Darmsaft eines erwachsenen Menschen enthält im wesentlichen folgende Substanzen in gelöster Form:

Magensaft (50-100 ml) : 0,2 % Proteine, 0,1 % Mucin und Hexosen,
0,4 % anorganische Salze

Darmsaft (40-80 ml) : 0,8 Proteine und 1,2 % anorganische Salze

Auf die im Magen- bzw. Darmsaft vorhandenen Enzyme sei hier nur hingewiesen, sie beeinflussen das Auflöseverhalten von Arzneistoffen erfahrungsgemäß nur in sehr seltenen Fällen.

Über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der gastrointestinalen Flüssigkeiten, wie Viskosität, Oberflächenspannung und pH-Wert findet man in der Literatur folgende Angaben:

Menschlicher Magensaft besitzt durchschnittlich eine Viskosität von 1,06 cp und eine Oberflächenspannung von 35 - 50 dyn/cm. Es existieren jedoch keine Hinweis , daß die Viskosität und die Oberflächenspannung in den physiologischen Größenordnungen das Auflösungsverhalten von Arzneistoffen nachweisbar beeinflussen. Der pH-Wert der gastrointestinalen Flüssigkeiten hängt mehr oder weniger vom Füllgrad des Magens bzw. Darmes ab und liegt nach Einnahme kleinerer Mengen leichter Nahrungsmittel normalerweise in den Bereichen zwischen pH 1,2 - 1,8 (Magen), pH 4,7 - 6,5 (Duodenum) sowie pH 6,2 - 7,3 (restlicher Darmtrakt). Da oral eingenommene Stoffe im Gastrointestinaltrakt bekanntlich weiter transportiert werden, ist in diesem Zusammenhang auch die zeitliche pH-Wertänderung zu berücksichtigen, der ein oral eingenommener Arzneistoff unterworfen ist. Die Verweilzeit verschiedener Speisen im Magen und Darm können bekanntlich sehr stark differieren. Läßt man extreme Fälle außer Betracht, ergeben sich durchschnittlich folgende Verweilzeiten: ca. 1 Stunde im Magen, ca. 4-5 Stunden im Dünndarm sowie weitere 4 bis 20 Stunden im restlichen Darmtrakt.

Wie schon erwähnt ist auch die Resorption ein Faktor, der den Auflöseprozess beeinflussen kann. Dies gilt vor allem dann, wenn die Resorption schneller verläuft als die Auflösung des Arzneistoffes, aber auch bereits für die Fälle, bei denen die Geschwindigkeiten der beiden Vorgänge einander größenordnungsmäßig entsprechen. Außer Betracht lassen kann man die gegenseitige Beeinflussung nur dann, wenn die Auflösung des Arzneistoffes wesentlich schneller erfolgt als seine Resorption.

Das Auflösungsverhalten eines Arzneistoffes kann einmal im Zusammenhang mit den physiologischen Gegebenheiten im Gastrointestinaltrakt betrachtet werden. Zum anderen müssen aber auch seine substanz- bzw. zubereitungsspezifischen Eigenschaften in Betracht gezogen werden. Neben der Resorptionsgeschwindigkeit und der Löslichkeit des Arzneistoffes in den gastrointestinalen Flüssigkeiten sind als Einflußgrößen noch seine Teilchengröße- bzw. Oberfläche sowie die Zerfallgeschwindigkeit der Zubereitungen zu

409828/0386

BAD ORIGINAL

nennen. Der Zerfall in agglomerierte Einzelpartikel gehorcht erfahrungsgemäss keinen einfachen Gesetzmässigkeiten, was verständlich ist, wenn man die verschiedenartigen Faktoren in Betracht zieht, die den Zerfall einer Zubereitung beeinflussen (z.B. Zusammensetzung, technologische Einflüsse etc.).

Der Auflösesevorgang läßt sich in-vitro nicht direkt verfolgen. Es kann bestenfalls durch indirekte Messungen, beispielsweise durch Bestimmung der Blutspiegelwerte bzw. Wirkstoffkonzentrationen auf die Auflösesecharakteristik zurückgeschlossen werden. Derartige Versuchsanordnungen sind sehr aufwendig. Aufgabe war es daher, ein Verfahren zu entwickeln, nach dem die Auflösung von Arzneistoffen in vitro simuliert werden kann. Hierdurch ergibt sich eine wesentliche Vereinfachung der Arbeitsbedingungen und größere Genauigkeit der Ergebnisse. Von einem solchen Verfahren muß natürlich gefordert werden, dass es einer in-vivo-Bestimmung möglichst nahe kommt, d.h. es muss an in-vivo-Ergebnissen "geeicht" werden. Da eine direkte, gut funktionierende Methode zur Bestimmung des in-vivo-Auflöseverhaltens z.Zt. nicht bekannt ist, war es erforderlich, zur Eichung der erfindungsgemässen in-vitro-Methode die Ergebnisse von in-vivo-Versuchen auszuwerten, bei denen nach oraler Gabe fester Arzneistoff-Zubereitungen die Wirkung bzw. Plasmakonzentration des Arzneistoffes bestimmt wurde. Aus dem zeitlichen Verlauf der Wirkung bzw. Plasmakonzentration lässt sich nach pharmakokinetischen Gesetzmässigkeiten (z.B. H. Dost: "Grundlagen der Pharmakokinetik", 2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1968) die Zeitabhängigkeit der Arzneistoffauflösung im Verdauungstrakt berechnen.

Es sei zunächst das zur Durchführung dieses Verfahrens notwendige Gerät geschildert:

Das erfindungsgemässe Gerät ist in der Figur 1 schematisch dargestellt. Im folgenden wird ein solches Gerät näher beschrieben, wobei die angegebenen Maße gewählt wurden, um den Verhältnissen im Verdauungstrakt möglichst nahe zu kommen. Sie sind aber selbstverständlich nur beispielsweise zu verstehen.

Das Gerät enthält als wesentliches Bauelement einen mit etwa 0,6 Umdrehungen pro Minute (UpM) um die Horizontalachse rotierenden, zylindrischen Reaktionsbehälter, der den Gastrointestinaltrakt darstellt. Die Höhe und der Durchmesser des Zylinders beträgt beispielsweise je 5 cm. Der Reaktionsbehälter hat dann

409828/0386

BAD ORIGINAL

1966830

(einschließlich des Raumes in den unten näher erläuterten Filtrationssystemen) ein Fassungsvermögen von 150 ml. 70 ml (d.h. ca. 45 % dieses Volumens) werden von 180 g Glaskugeln, deren Durchmesser 0,8 cm beträgt, und die restlichen 80 ml (ca. 55 %) durch künstlichen Magen- oder Darmsaft eingenommen. Der Reaktionsbehälter ist per Thermostat auf 37°C eingestellt (die Temperierflüssigkeit befindet sich im äußeren Mantel) und besitzt eine seitliche Öffnung, die durch einen Hohlstopfen (Material zweckmäßigerweise z.B. chlorsulfoniertes Polyäthylen = Hypalon[®]) verschlossen ist. An den beiden einander gegenüberliegenden planaren Flächen befindet sich ferner je eine Zu- bzw. Ablauföffnung. Der Zulauf beginnt bei zwei thermostatisierten Vorratsgefäßen (s. Figur 1), von denen das eine für künstlichen Magen-, das andere für künstlichen Darmsaft bestimmt ist. Er passiert dann ein Einwegventil sowie ein (unten erläutertes) Filtrationssystem und mündet im Reaktionsbehälter. Der Ablauf passiert zunächst wieder ein weiteres Filtrationssystem, dann eine Dosierpumpe mit einem konstanten Fördervolumen (im vorliegenden Beispiel 4 ml) sowie einem Fraktionssammler, in dem die ablaufenden Flüssigkeiten aufgefangen werden. Die Dosierpumpe dient dazu, die abzapfenden Proben zu entnehmen sowie für den Nachschub an Verdauungsflüssigkeit aus den Vorratsbehältern zu sorgen.

Dosierpumpe und Fraktionssammler werden über ein übliches mit 2 Schaltuhren versehenes Zeitfolgesteuergerät in bestimmten Zeitabständen durch elektrische Impulse in Tätigkeit gesetzt. Die Einstellung der Schaltuhren wird weiter unten noch erläutert.

Die Filtrationssysteme bestehen zweckmäßigerweise aus 3-Glasfilterfritten, wobei im Ablauffiltrationssystem zur Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen Filtrierbarkeit von aus Arzneistoffzubereitungen gewonnenen Wirkstofflösungen zweckmäßigerweise noch ein Glasfaservorfilter, ggf. in Kombination mit Glaswolle, vorgeschaltet werden kann.

Im Falle von sehr schwer filtrierbaren Lösungen verwendet man zweckmäßig ein System, bei dem mittels eines doppelten (ggf. magnetisch zu betätigenden) Dreiweghahns Zu- und Ablauf gewechselt werden.

409828/0386

Bei gewissen Arzneistoffen ist es möglich, die Resorptionsgeschwindigkeit ausser Betracht zu lassen, nämlich dann, wenn die Auflösungsgeschwindigkeit wesentlich grösser ist als die Resorptionsgeschwindigkeit. Für diese Fälle kann man ein vereinfachtes Gerät verwenden, bei dem der Fraktionssammler direkt hinter dem Ablauffiltrationssystem angebracht werden kann. Bei diesem Gerät kann das Filtrationssystem mit Wechsel von Zu- und Ablauf nicht verwendet werden.

Für den Erhalt möglichst exakter Ergebnisse muss die Peristaltik des Magen-Darmtrakts in geeigneter Weise nachgeahmt werden. Dies geschieht bei dem erfindungsgemässen Gerät durch folgende Details:

- 1.) Die konstante Umdrehungsgeschwindigkeit von ca. 0,6 UpM
- 2.) Die Verwendung von Kugeln der angegebenen Grösse und Menge (Durchmesser ca. 0,8 cm, Menge: ca. die Hälfte des Volumens des Reaktionsbehälters), die ausserdem zweckmässigerweise die Dichte und Härte von normalen Gebrauchsglas besitzen. Am einfachsten ist es, Glaskugeln zu verwenden.

Wie bereits oben erwähnt, erfolgt im Organismus nach dem Passieren des Pylorus (Pfortners) ein ziemlich grosser pH-Sprung. Dieser pH-Sprung wird in dem erfindungsgemässen Gerät auf folgende Weise simuliert:

Der Reaktionsbehälter wird zunächst mit künstlichem Magensaft beschickt, der einen pH-Wert von 1,0 - 1,3 und die folgende Zusammensetzung aufweist:

110,0 ml wärr. 1 n HCl
6,6 g H_3PO_4 (100%ig)
ad 1000,0 ml dest. Wasser

Nach einstündiger Versuchsdauer werden der Reaktionsbehälter durch den seitlich angebrachten Hohlstopfen 4,0 ml (5 % der bereits vorhandenen Flüssigkeitsmenge) bzw. bei dem vereinfachten Modell 3,8 ml einer Neutralisationslösung (bestehend aus 4,0 n wässriger NaOH) zugeführt. Im weiteren Verlauf der Messung werden

dann die dem Reaktionsbehälter entzogenen Proben durch künstlichen Darmsaft (pH 6,5) folgender Zusammensetzung ersetzt:

105,0 ml wäßriger 1 n HCl
50,0 ml wäßriger 4,05 n NaOH
6,26 g H_3PO_4 (100 %ig)
ad 1000,0 ml dest. Wasser

Für ein den physiologischen Verhältnissen entsprechendes Funktionieren des Geräts ist bei den allermeisten Arzneistoffen (d.h. allen bei denen die Resorption nicht wesentlich langsamer als die Auflösung abläuft) eine Nachahmung des Resorptionsvorganges notwendig. Als Grenzwert, ab dem die Beeinflussung der Auflösung durch die Arzneistoffresorption Bedeutung gewinnt, kann eine Resorptionsquote von 20 % der Dosis zum Zeitpunkt der 90 %igen Arzneistoffauflösung t_L (gemessen in Minuten) angenommen werden (Gl. 1).

$$(Gl. 1) \quad K_I \cdot t_L \geq 0,2$$

K_I ist dabei die arzneistoffspezifische Resorptionsgeschwindigkeitskonstante [Min^{-1}] bezogen auf den Resorptionsort, die entweder bekannt ist oder vorher bestimmt werden muß.
(kinetisch exakt bedeutet K_I das Produkt aus Geschwindigkeitskonstante und effektiver Magen- bzw. Darmwandfläche.)

Der Resorptionsvorgang wird bei dem erfindungsgemäßen Gerät apparatetechnisch auf folgende Weise imitiert:

Nach bestimmten zu wählenden Zeitintervallen sendet das Zeitfolgesteuergerät zwei kurz aufeinander folgende Impulse aus, wobei der erste den Transport des sog. Vorlaufes, der zweite den

Transport einer Analysenprobe auslöst. Den Transport bewirkt die Dosierpumpe, die dem Reaktionsbehälter pro Impuls 4,0 ml Lösung (d. h. 5 % der vorhandenen Flüssigkeitsmenge) über das Filtrationssystem entzieht. Dieses Volumen V ist möglichst konstant zu halten. Es entspricht dem Volumen der Leitung zwischen Reaktionsbehälter und Fraktionsammler. Dieses in der Leitung zwischen zwei Transporten evtl. über längere Zeit verbleibende Volumen ist für die analytische Bestimmung der zeitlichen Konzentrationsänderung ungeeignet und demnach als Verlauf zu verwerfen.

Die Schaltuhr II des Steuergeräts ist normalerweise auf eine Zeit (t_2) von 0,3 Minuten einzustellen, die Zeit der Schaltuhr I (t_1) ergibt sich dagegen aus der Resorptionsgeschwindigkeitskonstante des Arzneistoffes. t_1 wird nach Gleichung 2 berechnet, in der ein Abtransport von jeweils 10 % der gelösten Arzneistoffmenge aus dem Reaktionsbehälter zugrunde gelegt wurde:

$$(Gl. 2) \quad t_1 = \frac{V_D}{V_s \cdot K_I} - t_2 \quad (\text{d.h. für das konkrete Modell :})$$

$$t_1 = \frac{1}{10 \cdot K_I} - 0,3 \quad [\text{min}]$$

Die aus der Konstanz der Größen t_1 und V sowie der arzneistoffspezifischen Resorptionsgeschwindigkeit resultierende max. Anzahl an Analysenproben (X) berechnet sich aus Gleichung 3:

$$(Gl. 3) \quad X = 10 \cdot t_L \cdot K_I$$

Die Abhängigkeit der Zeitfolge des Probentransportes von der Größe K_I veranschaulichen folgende Beispiele:

K_I [Min]	Proben (a 4 ml)		
	t_1 [Min]	t_2 [Min]	Folge [Min]
$50 \cdot 10^{-3}$	1,7	0,3	2, 4, 6,
$10 \cdot 10^{-3}$	9,7	0,3	10, 20, 30,
$5 \cdot 10^{-3}$	19,7	0,3	20, 40, 60,
$0,83 \cdot 10^{-3}$	119,7	0,3	120, 240,

Liegt der Wert des Produktes $K_I \cdot t_L$ unterhalb 0,2, kann der Einfluß der Resorption auf die Auflösengeschwindigkeit des Arzneistoffes praktisch vernachlässigt werden, so daß das vereinfachte Gerät mit verkleinertem, manuell zu betätigendem Fraktionssammler zur Anwendung gelangt.

Die Vorbereitung des Geräts für die Untersuchung geschieht wie folgt:

Nachdem der Reaktionsbehälter sowie die beiden Vorratsbehälter mittels der Thermostaten auf eine Temperatur von 37°C gebracht worden sind und die Vorratsbehälter mit künstlichem Magen- bzw. Darmsaft gefüllt wurden, füllt man den Reaktionsbehälter mit den Glaskugeln sowie der zu untersuchenden Arzneimittelzubereitung, wobei die Ablauföffnung des Reaktionsbehälters nach oben weist und verschließt diese mit dem Zulauffiltrationssystem. Sodann füllt man den Reaktionsbehälter mittels der Dosierpumpe und des Zeitfolgesteuergeräts, indem man beide Schaltuhren auf eine sehr kurze Zeitspanne (etwa 5 sec) einstellt und den Hahn 2 öffnet. Sobald der Reaktionsbehälter gefüllt ist, werden die Zeiten t_1 und t_2 auf den Schaltuhren eingestellt, wobei t_1 entsprechend Gleichung 2 zu berechnen ist. Die eigentliche Messung beginnt zu dem Zeitpunkt, an dem der Behälter vollständig gefüllt ist und die Rotation des Reaktionsbehälters in Gang gesetzt wurde. Dauert der Versuch länger als 60 Min, so wird die Rotation kurzfristig unterbrochen. In der Zwischenzeit wird der Hahn 2 geschlossen, wobei der Zeitpunkt zwischen Transport des Zulaufs und Transport der Probe abzuwarten ist. Es wird dann, während des Transport der Probe, durch den Hohlstopfen (anstelle der 5 % Zulauf) eine entsprechende Menge der oben angegebenen Neutralisationsflüssigkeit

zugegeben. Sodann wird durch entsprechende Einstellung der Hähne 1 und 2 der Zulauf des künstlichen Darmsaftes aus dem Vorratsbehälter 2 ermöglicht und die Rotation wieder in Gang gesetzt.

In den einzelnen, vom Fraktionssammler aufgefangenen Fraktionen wird anschließend die Konzentration an Wirkstoff in üblicher Weise, z.B. photometrisch oder titrimetrisch, bestimmt. Daraus errechnet sich die zu einem bestimmten Zeitpunkt in Lösung gegangene Menge nach der Gleichung 4

(Gl. 4)

$$i = x - 1$$

$$A_x = V_s \cdot C_x + V_D \cdot \sum_{i=1} C_i$$

Dabei bedeuten

A_x die im Reaktionsbehälter (simulierten Magen-Darmtrakt) gelöste Menge Wirkstoff zum Zeitpunkt der x-ten Probenentnahme (in mg)

V_s = das (bekannte) Volumen der flüssigen Phase im Reaktionsbehälter (in ml); bei dem beispielsweise geschilderten Gerät: 80 ml

C_x = die (photometrisch oder titrimetrisch bestimmte) Konzentration des in der x-ten Probe gelösten Arzneistoffes (in mg/ml)

V_D = das (bekannte) Fördervolumen der Dosierpumpe (Summe von Vor- und Ablauf = Probe).

An dem folgenden Beispiel sei die Funktionsweise des Geräts kurz erläutert:

Auflösecharakteristik von einfachen, direkt verpreßten

Acetylsalicylsäure-Tabletten

1. Feinkristalliner Wirkstoff (s. Abb. 3)

Bei dieser Zubereitung wurde kristalline Acetylsalicylsäure mit einer Teilchengröße kleiner als 150 μ zusammen mit je 50 mg Kartoffelstärke verpreßt. Die Tabletten zerfallen im USP-Zerfall-

tester innerhalb 18 Sekunden, die Hälfte der Dosis war nach ca. 5 Minuten in Lösung gegangen, die Hälfte des maximalen Plasmaspiegelwertes nach ca. 10 Minuten erreicht. (Die Kurve im unteren Diagramm stellt die pharmakokinetisch berechnete in-vivo-Auflösecharakteristik dar, die Punkte die Werte der in-vitro-Untersuchung.)

2) Wirkstoff mit Kristallen mittlerer Größe (s. Abb. 4)

Bei dieser Zubereitung betrug die Teilchengröße der verwendeten Acetylsalicylsäure 340 - 450 μ . auch diese Tablette zerfällt innerhalb 18 Sekunden, die Hälfte der Wirkstoffdosis war jedoch erst nach 12 Minuten in Lösung gegangen. Die Hälfte des maximalen Plasmaspiegelwertes wurde etwas später als bei der ersten Zubereitung erreicht (nach ca. 33 Minuten gegenüber 10 Minuten).

3) Grobkristalliner Wirkstoff (s. Abb. 5)

Die hier vorliegende Formulierung unterscheidet sich von den beiden ersten Formulierungen lediglich darin, daß eine relativ grob kristalline Acetylsalicylsäure mit einer Teilchengröße von über 800 μ eingesetzt wurde. Obwohl auch bei dieser Charge der Zerfall unverändert bei 18 Sekunden lag, war die Hälfte der Dosis erst nach ca. 20 Minuten in Lösung gegangen bzw. die Hälfte des maximalen Plasmaspiegelwertes nach 44 Minuten erreicht (gegenüber 10 bzw. 33 Minuten bei den vorhergehenden Formulierungen mit feinerer Acetylsalicylsäure).

1966830

Patentanspruch

Verfahren zur in-vitro-Untersuchung des Auflöseverhaltens von Arzneistoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) den auf 37°C thermostatisierten, mit der zu prüfenden Arzneistoff-Zubereitung sowie mit künstlichem Magensaft und Glaskugeln ins Volumenverhältnis von ca. 45-55 beschickten Reaktionsbehälter mit ca. 0,6 Up M um die horizontale Achse rotieren läßt und
- b) nach bestimmten Zeitintervallen, die sich durch Berechnung aus dem Reaktionsvolumen und der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten des betreffenden Arzneimittels ergeben, Proben zur Ermittlung des Arzneimittelrestgehaltes entnimmt und so die Auflösesecharakteristik des zu prüfenden Arzneimittels in Abhängigkeit von der Zeit ermittelt.

409828/0386

BAD ORIGINAL

IN-VITRO - Lösemodell - L R

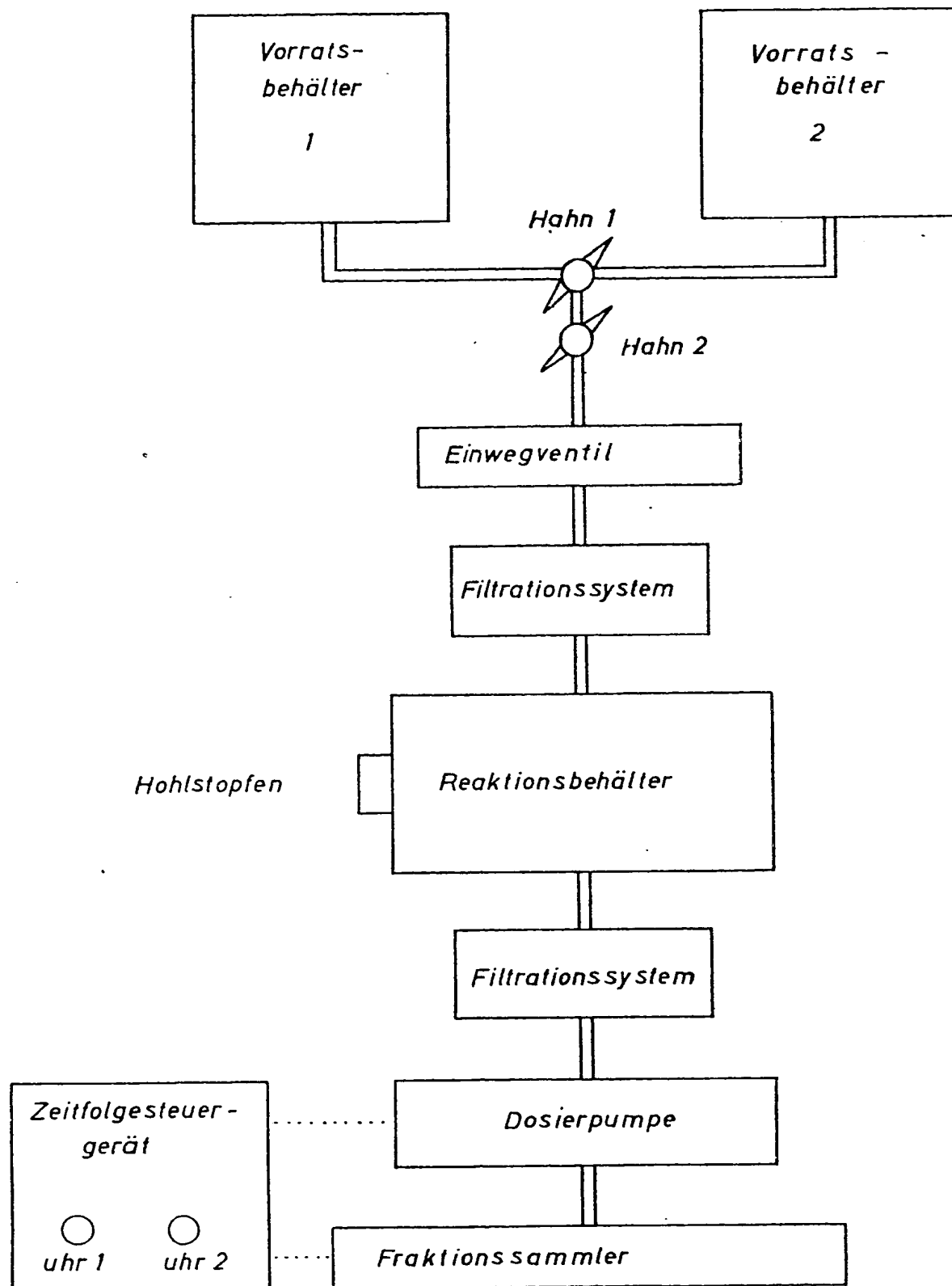
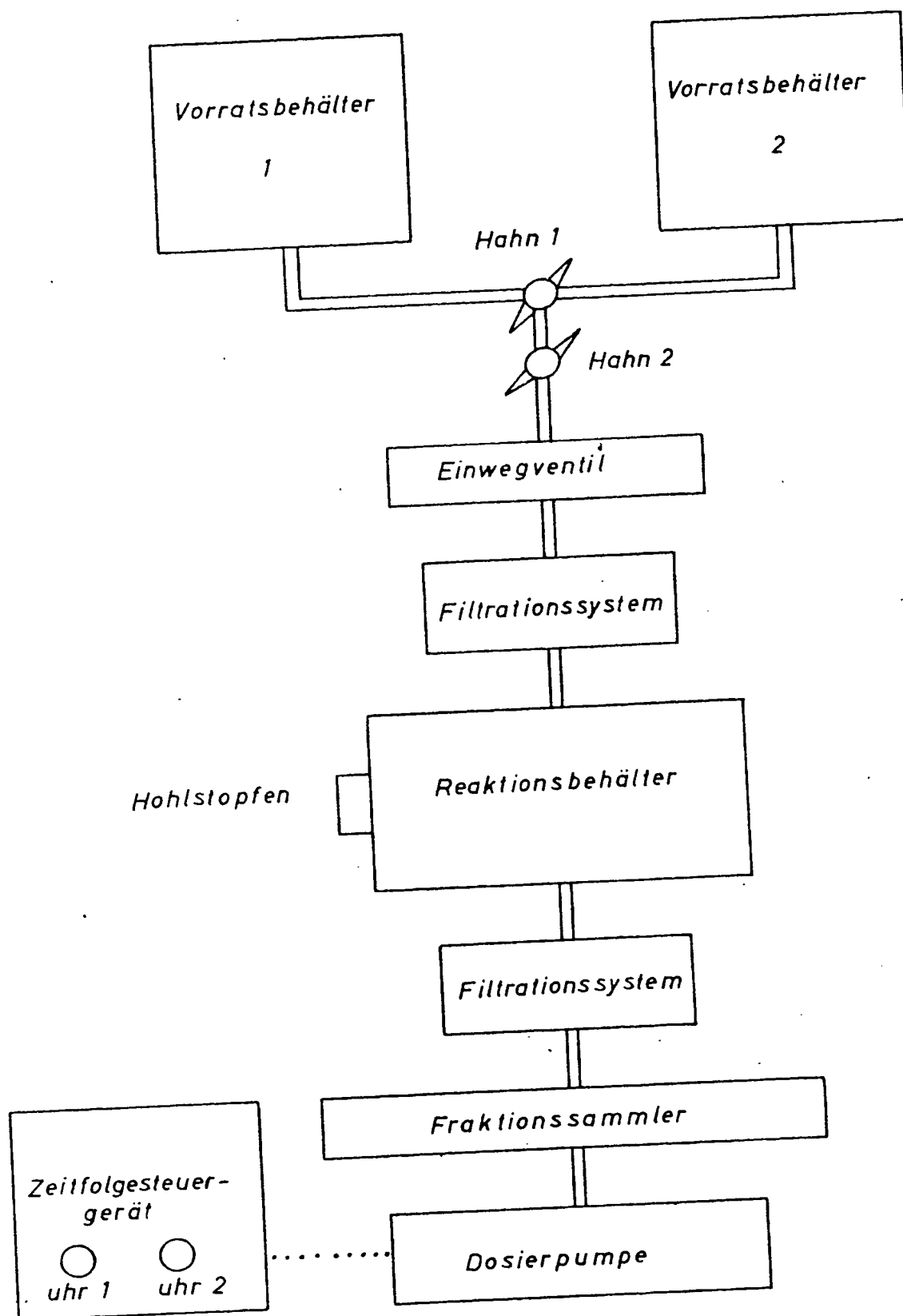


Fig. 2

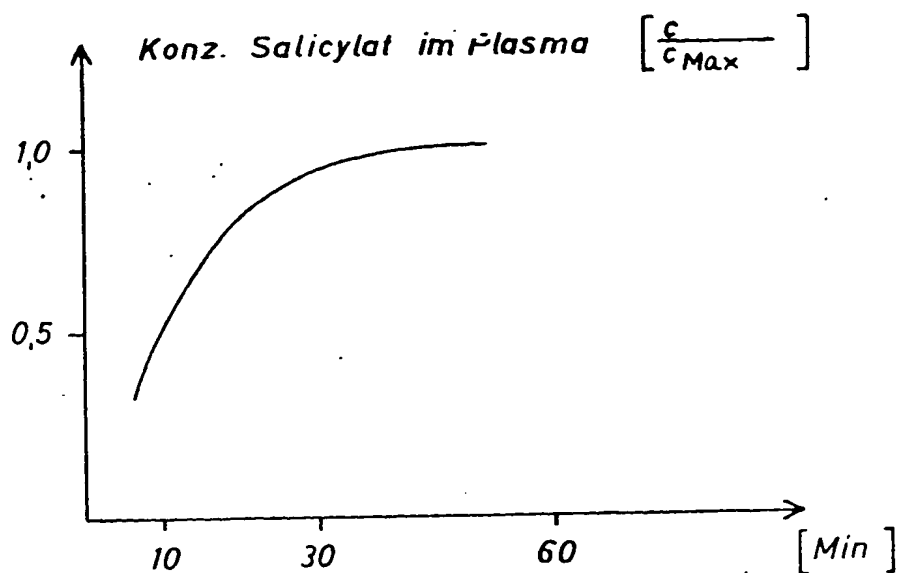
- 13 -
IN-VITRO - Lösemodell - L

1966830

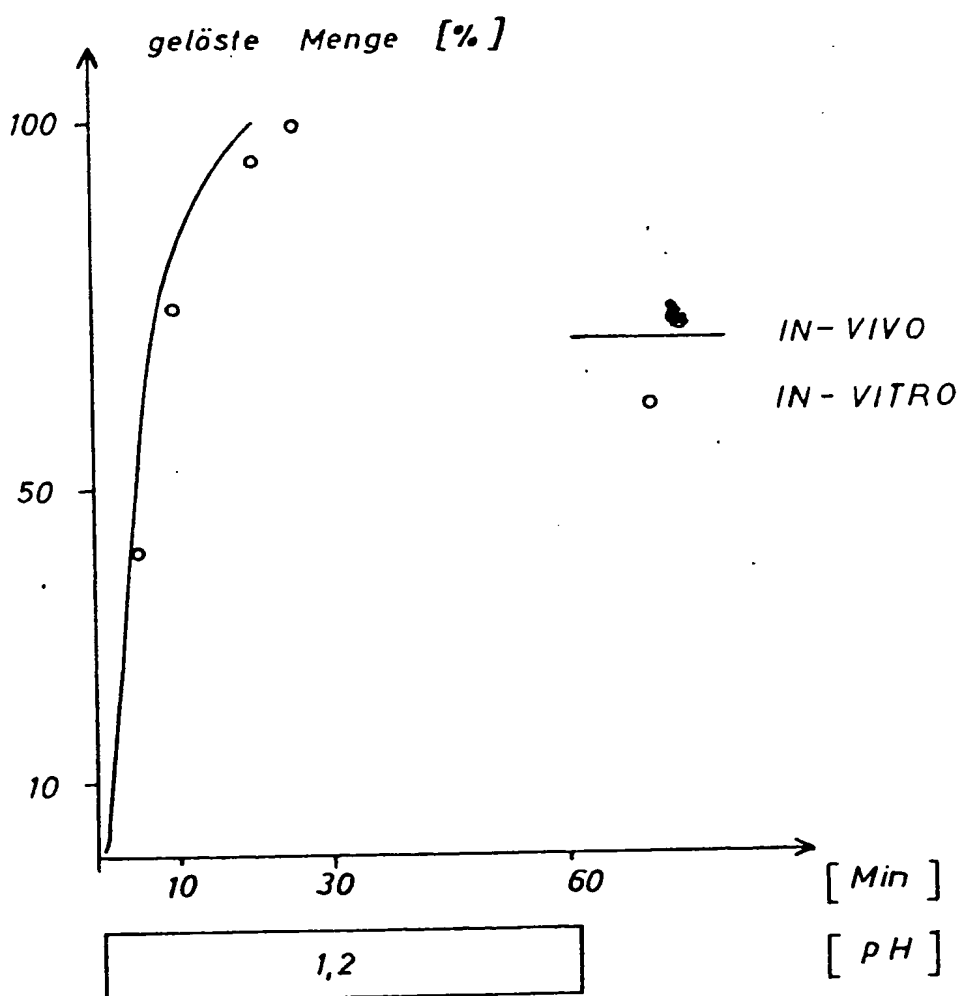


409828/0386

Fig. 3



1966830

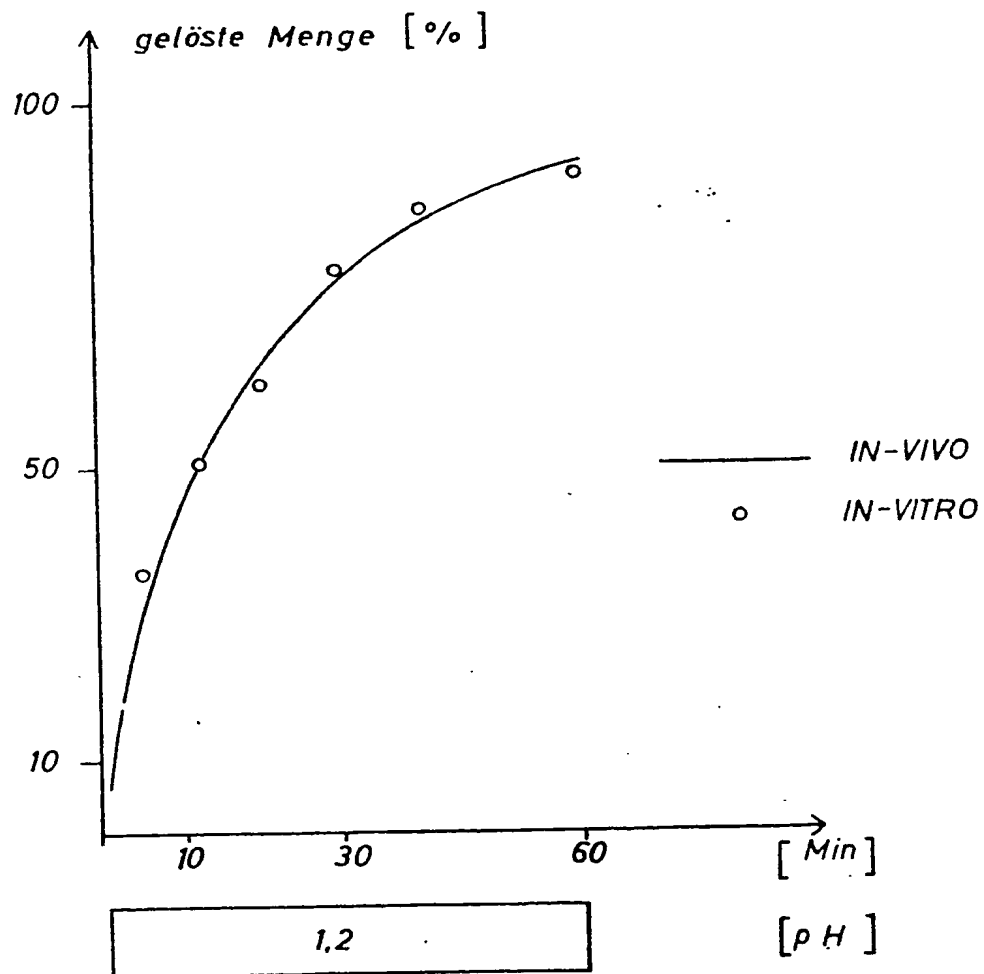
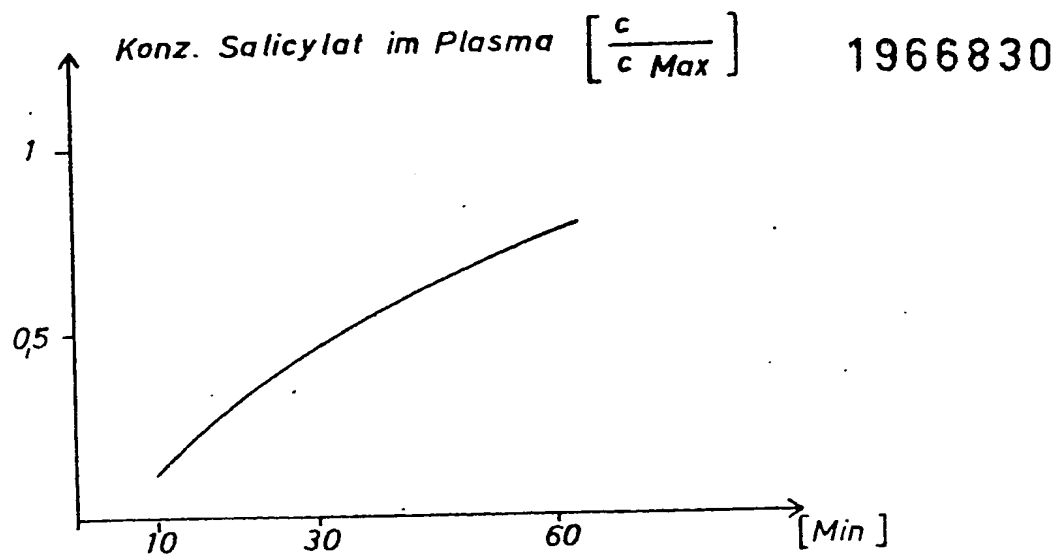


Acetylsalicylsäure
Menge: 300 mg / Tablette
Formulierung: 111

Teilchengröße: <150 μ
Tabletten zu 330 mg
Nr. 108

409828/0386

Fig. 4



Acetylsalicylsäure

Menge: 300 mg / Tablette

Formulierung: 111

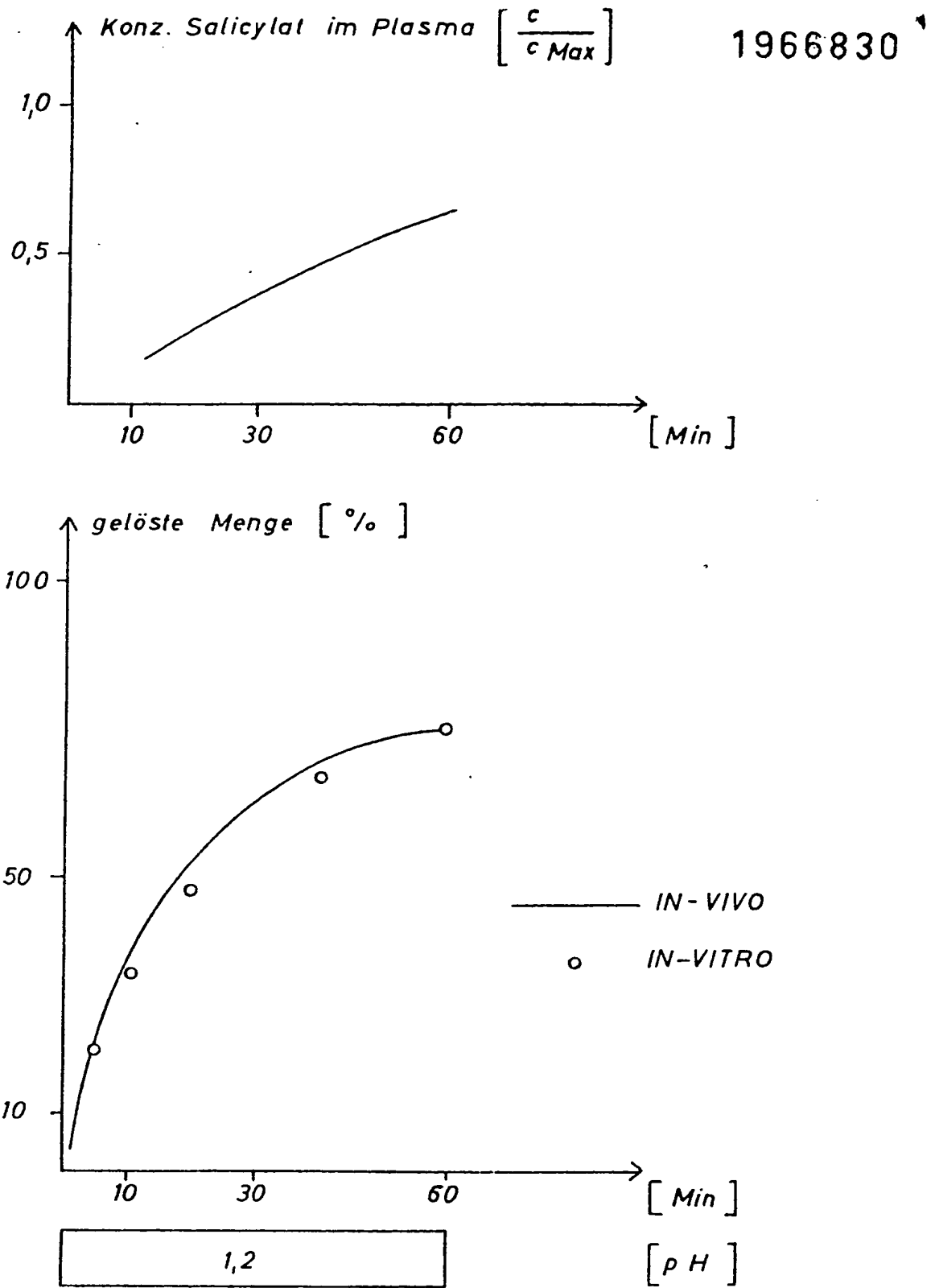
Teilchengröße: 350 - 450 μ

Tabletten zu 330 mg

Nr. 109

409828/0386

Fig. 5



Acetylsalicylsäure

Menge: 300 mg / Tablette

Formulierung: 111

Teilchengröße: >800 μ

Tabletten zu 330 mg

Nr. 110

409828/0386